

UNTERSUCHUNGEN ÜBER VERÄNDERUNGEN DER GRANULATTRAGENDEN
SCHILDDRÜSENZELLEN DER RATTE DURCH TSH- UND
KÄLTESTIMULATION

von

RAINER ECKHARDT

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Anatomischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. Dr. A. Dabelow

UNTERSUCHUNGEN ÜBER VERÄNDERUNGEN DER GRANULATRAGENDEN
SCHILDDRÜSENZELLEN DER RATTE DURCH TSH- UND
KÄLTESTIMULATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

RAINER ECKHARDT
aus Wiesbaden

MAINZ 1967

Dekan: Prof. Dr. L. Diethelm
Referent: Prof. Dr. Müller
Korreferent: Prof. Dr. Watzka
Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1967



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz, Steingasse 19, Tel. 24293

INHALT

	Seite
A. Einleitung	1
B. Technik und Untersuchungsgut	6
C. Untersuchungsergebnisse	
1) lichtmikroskopische Beobachtungen	
a) Kolloid	7
b) Follikel	8
c) Follikelepithel	9
2) statistische Methodik	
a) Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben	11
b) Kruskal-Wallis-Test	12
c) Resultate	14
d) Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben	15
D. Diskussion	18
- Zusammenfassung	20
- Literatur	22
- Abbildungen	

A. EINLEITUNG

Die Follikelzellen der Schilddrüse können Tröpfchen enthalten, die sich wie das Kolloid im Lumen der Follikel anfärben und deshalb im anglo-amerikanischen Sprachgebiet als Kolloid-Tröpfchen (colloid droplets) bezeichnet, bei uns nur einfach Granula genannt werden.

Diese Kolloid-Tröpfchen wurden zuerst von BIONDI (1888) beschrieben und seitdem sind zahlreiche Untersuchungen über Herkunft und Charakter dieser Granula - und damit auch über den Sekretions- und Resorptionsmechanismus des Schilddrüsenkolloids angestellt worden.

BIONDI (1888) hielt diese Kügelchen für Sekretionsprodukte, die von den Follikelzellen ins Lumen abgegeben und hier als Kolloid gestapelt würden. Die meisten Autoren danach kamen zu gleichen oder ähnlichen Ergebnissen. Darüber hinaus sah HÜRTHE (1894) diese Granula vor allem in den stimulierten, von LANGENDORFF (1889) zuerst beschriebenen Hauptzellen vermehrt.

ANDERSSON (1894) unterschied chromophobe und chromophile, hauptsächlich in der Zellapex auftretende Granula, die ebenfalls nach Stimulation vermehrt beobachtet würden. Die klaren, chromophoben Tröpfchen hielt er für Vorläufer der Randvakuolen in den Follikeln und nannte diesen Sekretionsmechanismus auch chromophobe Sekretion. In den späteren Stadien erst würden dann die chromophilen Granula auftreten (sie sind mit den von BIONDI und HÜRTHE beschriebenen Granula identisch) und ebenfalls ins Lumen abgegeben. Auch GALEOTTI (1897) unterschied zwei Arten von sekretorischen Vorläufern in den Follikelzellen: fuchsinophile Granula (hier dürfte es sich wohl zum Teil - wie bei den von LOBENHOFFER (1909) beschriebenen fuchsinophilen Granula - um Mitochondrien gehandelt haben) und die schon bekannten Kolloid-Tröpfchen. Auch BENSLEY (1916) sah diese Granula in stimulierten Drüsen vermehrt auftreten und schloß sich der Meinung an, daß sie, als Vorläufer des Kolloids, später ans Follikellumen abgegeben werden. Er nahm jedoch an, daß normalerweise die Zellen das neusynthetisierte Kolloid direkt basalwärts in die Blutbahn abgeben und nur dann, wenn die Produktion des Kolloids den Bedarf des Körpers übertreffe, das Sekretionsprodukt im Lumen gespeichert würde, Zum Beweis zeigte er an der Basis einiger Zellen mit unfärbbarem Material angefüllte Vesikel. UHLENHUTH (1924, 1925) nannte diese Zellen auch Bensley-Zellen. Nach SEVERINGHAUS (1933) sezernieren die Hauptzellen einen Stoff, der in den Zellen als Granula sichtbar und zur Speicherung ans Lumen abgegeben wird. Bei Bedarf werde er dann von den Hauptzellen wieder aufgenommen und basal in den Säftestrom abgegeben. Bei starker Stimulation der Drüse werde jedoch das Kolloid aus dem Lumen sowohl transzellulär als auch neu-

synthetisiertes direkt in den Körper entlassen. DE ROBERTIS (1942) fand, daß nach einer Stimulation mit TSH innerhalb der ersten 15 Minuten die Granula an Zahl zunehmen und bis zu einem Maximum der Sekretionsleistung (bei 60 Minuten) in den Zellen ansteigen. Sie werden ins Lumen nach Art einer apokrinen Sekretion entlassen. Danach stellen die Zellen diese Form und Richtung der Sekretion ein und nehmen nur noch von einem proteolytischen Ferment aufgespaltenes Kolloid aus dem Lumen auf. Dieses reabsorbierte Kolloid wird zusammen mit neusynthetisiertem basal in den Säftestrom abgegeben, so daß DE ROBERTIS sich - wie BENSLEY 1916, SEVERINGHAUS 1933 und BAILLIF 1937 - für eine Polarität der Sekretion in der Follikelzelle ausspricht und die Kolloid-Tröpfchen als Sekretions- und Resorptionsprodukte betrachtet (DE ROBERTIS 1941 a, 1942). WISSIG (1961 und 1963) nimmt nach einer Stimulation der Schilddrüse mit TSH zunächst eine Sekretionssteigerung ins Follikellumen an, die später durch vermehrte Reabsorption von Kolloid abgelöst wird. Die "colloid droplets" sind als Sekretionsprodukte aufzufassen, die wahrscheinlich im Golgiapparat gebildet und über Zellfortsätze ins Lumen abgegeben werden.

GRANT (1930 und 1931) sah jedoch bei der Implantation von Hypophysen-Vorderlappenextrakten die Zahl der Kolloid-Tröpfchen ansteigen, während die Menge des Kolloids im Lumen schwand. Sie nahm deshalb an, daß die Granula aus kleinen Portionen durch Phagocytose - heute sollten wir Pinocytose sagen - aufgenommenen Kolloids bestehen. Dieser Auffassung schlossen sich PONSE (1951), WOLLMAN (1961, 1963, 1964), PORTE und PETROVIC (1961) an. NADLER et al. (1962) fanden die Granula nach TSH-Stimulation zunächst in den ins Lumen hineinragenden Zellfortsätzen vermehrt, später in der Zellapex und zuletzt an der Basis der Zellen. Daraus schlossen sie ebenfalls - gestützt auf radioautografische Untersuchungen - auf einen resorptiven Charakter der Granula.

Weitgehende Einmütigkeit besteht in der Literatur darüber, daß die Granula in der stimulierten Drüse vermehrt auftreten (HÜRTHLE 1894, BENSLEY 1916, WATZKA 1934, EGGERT 1934, DE ROBERTIS 1942, WILLIAMS 1944, NADLER et al. 1962, WISSIG 1963, WOLLMAN 1964 u. a.).

Eine elektronenoptische Beschreibung der normalen und stimulierten Rattenschilddrüse wurde von WISSIG (1960 und 1963) gegeben. Von den mit einer Membran umhüllten sekretorischen Tröpfchen (secretory droplets, "colloid droplets"), die von der Golgizone zur apikalen Zellmembran und den Pseudopodien hin an Größe immer mehr zunehmen, unterscheidet er die cytoplasmatischen Tröpfchen (cytoplasmic droplets). Sie werden unterteilt in solche, die einen mehr heterogenen Inhalt mit membranösen und granulären Einschlüssen

zeigen - hier wird es sich um Zellorganellen (Lysosomen, DE DUVE 1959) handeln - zum anderen eine homogene, elektronendichte, von feinen Granula durchsetzte Matrix besitzen und wahrscheinlich gleichfalls "colloid droplets" darstellen. Sie werden beide von einer Membran eingeschlossen. Die kleinsten Kolloid-Kügelchen (colloid droplets, secretory droplets) sind in unmittelbarer Nähe des Golgiapparates zu finden und können durch ihren elektronendichten, mit einigen Granula durchsetzten Inhalt von den benachbarten Golgivesikeln unterschieden werden. Auf ihrem Wege zur Follikelhöhle (nach WISSIG bestehen die Tröpfchen aus Thyreoglobulin, das von den Zellen ins Lumen sezerniert wird) nehmen sie an Größe zu, ihr Inhalt erscheint jetzt weniger dicht und bis zu den Pseudopodien sind auch ihre granulären Einschlüsse verschwunden.

Thyreoglobulin ist ein Glucoproteid. Die Proteinkomponente wird nach SIEKEVITZ und PALADE (1958) in den ergastoplasmatischen Säcken bzw. Ribosomen (NADLER et al. 1964) synthetisiert und scheint von hier durch direkte Verbindungen (ZEIGEL 1962) zum Golgiapparat zu wandern, wo sie sich mit dem noch fehlenden Kohlenhydratanteil (10,6%) verbindet (NADLER et al. 1964). Das nun vollständige, aber noch nicht jodierte Thyreoglobulin wird nach WISSIG (1963) in Form von lichtmikroskopisch sichtbaren "colloid droplets" ("secretory droplets") ans Lumen abgegeben, während NADLER et al. (1964) die etwa $0,1\mu$ großen apikalen Vesikel für den Transport ins Lumen verantwortlich machen und die Kolloid-Tröpfchen für reine Phagosomen halten (WOLLMAN et al. 1964). Die Jodierung der Tyrosinradikale findet nach LEBLOND (1949) in der apikalen Hälfte der Follikelzellen statt - WOLLMAN et al. (1955) und NADLER et al. (1964) verlegen jedoch diesen Prozeß in die Follikelhöhle. Für die Freisetzung des Schilddrüsenhormons aus dem Thyreoglobulinkomplex macht DE ROBERTIS (1942 und 1948) ein proteolytisches Ferment im Kolloid des Follikels verantwortlich, das nach einer Stimulation mit TSH für kurze Zeit eine Steigerung der Aktivität erkennen läßt. Durch Diffusion gelangt das Inkret in den Säftestrom. Nach WOLLMAN et al. (1964) und WETZEL et al. (1965) spielt sich jedoch diese hydrolytische Spaltung in der Follikelzelle selbst ab; sie beschreiben elektronendichte Granula (dense granules; hier scheint es sich um die schon von WISSIG 1963 erwähnten cytoplasmatischen Tröpfchen von heterogenem Inhalt mit membranösen und granulären Einschlüssen zu handeln), die sich bei unstimulierter Schilddrüse an der Basis der Zellen aufhalten und bei Aktivierung des Organs zur Apex wandern, um sich mit den durch Pinocytose aufgenommenen "colloid droplets" zu vereinen. Sie sind dann als feine Granula in der Matrix dieser Tröpfchen elektronenoptisch sichtbar (siehe auch WISSIG 1960 und 1963). WOLLMAN et al. (1964) und WETZEL et al. (1965) konnten unspezi-

fische saure Phosphatasen und Esterasen in diesen Partikeln nachweisen, die nach der Fusion mit den Kolloid-Tröpfchen auf diese übertragen werden. Die Teilchen mögen demnach Lysosomen darstellen (DE DUVE 1959), die "colloid droplets" Organellen für die Hydrolyse des Kolloids und die Freisetzung des Schilddrüsenhormons.

Eine experimentelle Aktivierung der Schilddrüse durch Gaben von Hypophysen-Vorderlappensubstanz wurde zuerst von SMITH (1922) durchgeführt. Weitere Untersuchungen stammen von UHLENHUTH und SCHWARTZBACH (1928 b), LOEB und BASSETT (1929), ARON (1930), ANDERSON und COLLIP (1932), KUSCHINSKY (1933), OKKELS (1934), EGGERT (1936), DWOSKIN (1948), TAUROG, TONG und CHAIKOFF (1958), NADLER et al. (1962), WISSIG (1963) und NEUMANN (1963) u. a. Übereinstimmend wurde von allen Autoren eine Aktivitätssteigerung der Schilddrüse beobachtet, sichtbar an der zunehmenden Höhe der Follikelzellen, Abrundung und Vergrößerung des Kerns, dem vermehrten Auftreten der Granula, die in normalen Schilddrüsen nur vereinzelt zu beobachten waren. Die Follikelhöhle wurde kleiner, die Färbbarkeit des Kolloids nahm ab. Die Follikelkonturen erschienen nur noch unregelmäßig, die Wände kollabierten und vom Lumen blieb schließlich nur noch ein schmaler Spalt übrig. Viele abgesprossene Tochterfollikel wurden sichtbar. Die Vaskularisation der Schilddrüse steigerte sich und, obwohl je nach Bedarf Kolloid an den Säfestrom abgegeben wurde, nahm das Gewicht der Drüse zu. ADLER (1916 und 1920) beschrieb wohl als erster den Kälteeinfluß auf das histologische Bild der Schilddrüse und kam zu der Erkenntnis, daß kältere Umgebung eine Stimulierung des Organs mit ihrem typischen histologischen Bild herbeiführt. Weitere Untersuchungen wurden von folgenden Autoren angestellt: KENYON (1933), WATZKA (1934, 1942), THOMAS (1934), FISCHBORN (1935), KUSCHINSKY (1935), BAILLIF (1937), UOTILA (1939), BERNSTEIN (1941), DWOSKIN (1948), LELOUP (1959) u. a. Die Kälte bedingt eine Aktivierung des Hypothalamus-HVL-Systems und so ist es verständlich, daß die histologischen Veränderungen der Schilddrüse, wie sie vor allem von WATZKA (1934 und 1942) beschrieben wurden, weitgehend die gleichen sind - so z. B. die Zunahme der Kolloid-Tröpfchen - wie nach einer Injektion von thyreotropem Hormon. Dies gilt jedoch nur für homoiotherme Tiere, bei Winterschläfern führt eine Kälteeinwirkung nicht zur Stimulation der Schilddrüse (WATZKA 1934, EICKHOFF 1965).

Als erster weist jedoch KUSCHINSKY (1935) darauf hin, daß er - in Widerspruch zu den meisten Autoren - bei einem bis zu 25 Tagen dauernden Kältestress von +4°C in den ersten 12 Tagen keine oder nur sehr geringe Aktivität der Schilddrüse beobachten konnte. Erst zwischen dem 12. und 25. Tage tra-

ten die für eine stimulierte Drüse typischen histologischen Bilder auf. Der Gehalt an thyreotropem Hormon war jedoch die ganze Zeit im Hypophysenvorderlappen unverändert, so daß KUSCHINSKY Hemmstoffe annahm, die eine Aktivierung der Schilddrüse in den ersten 12 Tagen des Kälteeinflusses verhindern. Erst wenn die Hemmstoffe verschwinden, trat trotz gleicher Höhe der TSH-Sekretion eine Aktivierung der Schilddrüse ein. MÜLLER konnte 1962 bei starkem Kälteeinfluß (-30°C für etwa 1 Stunde) ein Verschwinden der Granula in den Follikelzellen nachweisen und LANGE (1967) sah bei 8 Stunden alten Ratten im Gegensatz zu direkt nach der Geburt untersuchten keine "droplets" mehr im Follikel-epithel. Nach ebenfalls intensivem Kältestress (-30°C bis zum Tode der Tiere nach 3-4 Stunden) bemerkte LINS (1967) neben dem völligen Verschwinden der Kolloid-Tröpfchen keine Verkleinerung der Follikelhöhle, wie es sonst bei aktivierten Schilddrüsen beobachtet wird. 1962 beschreibt MÜLLER mit der Hale-PAS-Reaktion zwei Arten von Follikelzellen: Zellen mit intrazellulärem Kolloid und andere, die keine Kolloid-Tröpfchen besitzen. Schon 1889 hatte LANGENDORFF zwei verschiedene Follikelzellen angenommen, die er Haupt- und Kolloidzellen nannte. BENSLEY (1916) und SEVERINGHAUS (1933) waren jedoch zusammen mit den meisten Autoren der Meinung, daß die Hauptzellen und sogenannten BENSLEY-Zellen die eigentlichen aktiven Zelltypen - sichtbar an den Granula - in der Schilddrüse darstellen. Die Kolloidzellen sollen degenerative Formen der Hauptzellen sein und keine Granula tragen. Neben diesen Hauptzellen wird nun noch eine andere Zellart in der Schilddrüse unterschieden, die von ihrem Erstbeschreiber BABER (1876) "parenchymatous cell" genannt wurde. Auch die "protoplasmareichen Zellen" HÜRTHLES (1894), die "parafollikulären Zellen" von NONIDEZ (1932 a, 1933) und "Makrothyreocyten" ZECHELS (1933) sind mit ihr in Verbindung gebracht worden. Heute werden sie meist parafollikuläre, interfollikuläre oder helle Zellen genannt. Sie liegen als solide, epitheliale Zellhaufen zwischen den Follikeln, man findet sie aber auch innerhalb der Basalmembran im Verband der Follikelzellen. Gewöhnlich besitzen diese interfollikulären Zellen ein helleres Cytoplasma mit vereinzelt Vakuolen, kleinere und spärlichere Mitochondrien und vergrößerte und chromatinarme Kerne. Innerhalb der Basalmembran wurden sie als "helle Zellen", die charakteristischerweise keine Verbindung zum Follikellumen aufweisen und auch Kolloid-Tröpfchen vermissen lassen (STUX und LEBLOND 1961, WETZEL et al. 1965) elektronenoptisch von YOUNG und LEBLOND (1963) beschrieben und morphologisch von den anderen Follikelzellen abgegrenzt. Über die Existenz dieser Zellen sind viele widersprüchliche Meinungen vertreten worden: LUDWIG (1953) hält sie nicht für einen besonderen Zelltyp und NEU-

MANN (1963) vertritt die Auffassung, daß die interfollikulären Zellhaufen nur Kuppen angeschnittener Follikel darstellen und grenzt lediglich die Makrothyreocyten ZECHELs aus dem Komplex der parafollikulären Zellen ab. Andere Autoren sehen den Unterschied in einer besonderen sekretorischen Aktivität dieses Zelltyps (TAKAGI 1922, NONIDEZ 1932 a, 1933) oder meinen, daß sie Reste des embryonalen Epithelmaterials (WÖLFER 1880, VON EBNER 1902) oder gar neurohormonale, bzw. Schwann-Zellen darstellen. (SUNDER-PLASSMANN 1939). Heute betrachtet man sie meist als Reservematerial zur Bildung neuer Follikel (MÜLLER 1896, LOBENHOFFER 1909, WILLIAMSON 1926, GENOVA 1929, BENAZZI 1930, ZECHEL 1932, BAILLIF 1937 und EHRENBRAND 1954).

In den folgenden Abschnitten soll nun der Kälte- bzw. TSH-Einfluß auf die Zahl der von MÜLLER (1962) beschriebenen granultragenden Zellen, zum anderen auf die Größe des Follikellumens betrachtet werden. Etwa vorhandene Unterschiede in den Messwerten zwischen den einzelnen untersuchten Gruppen werden mit statistischen Methoden auf ihre Signifikanz geprüft.

B. TECHNIK und UNTERSUCHUNGSGUT

Wir untersuchten im Spätsommer 18 weiße, männliche Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 150 g. Diese 18 Ratten wurden in 6 Gruppen zu jeweils 3 Tieren eingeteilt und wie folgt behandelt:

GRUPPE 1: Normaltiere bei Zimmertemperatur (20°C) gehalten.

GRUPPE 2: Tiere, die einer Temperatur von -30°C etwa 2 Stunden ausgesetzt wurden.

GRUPPE 3: i. p.-Injektion von 5 IE. TSH; 8 Minuten nach der Injektion Tötung der Tiere.

GRUPPE 4: 5 IE. TSH i. p.; 8 Minuten später Kältestress (-30°C) für etwa 2 Stunden.

GRUPPE 5: Intraperitoneale Injektion von 5 IE. TSH; nach 2 Stunden Tötung.

GRUPPE 6: 5 IE. TSH intraperitoneal; 2 h post injectionem wurden die Tiere einer Temperatur von -30°C für etwa 2 Stunden ausgesetzt.

Nach den angegebenen Zeiten töteten wir die Tiere mit Chloroform und fixierten die Schilddrüse mit der Trachea zusammen in der Lösung nach BOUIN. Einbettung in Paraffin über Benzol-Methylbenzoat. An den 10 μ dicken Schnitten wurde die Hale-PAS- und in umgekehrter Reihenfolge die PAS-Hale-Reaktion durchgeführt. Bei der Reaktion nach Hale wandten wir die Modifikation nach MÜLLER (1955, 1956) an. Daneben noch HE-, Azan- und Eisenhämatoxylin-

färbungen. Wir zählten etwa 1000 Zellen in jedem Schnitt aus und bestimmten bei 1000 x Vergrößerung die Zahl der Zellen, die Hale-PAS positive Granula besaßen. Diese Zählungen wurden bei jedem Schnitt in den jeweils peripheren und zentralen Gewebsabschnitten der Schilddrüse getrennt durchgeführt. Der Quotient

$$\frac{\text{Zahl der granulatragenden Zellen}}{\text{insgesamt ausgezählte Zellen}} \times 100$$

gibt uns die Größe der prozentualen Häufigkeit granulatragender Zellen wieder. Dieser Wert ging in die Tabellen ein (Tabellen 1a und 1b), mit dieser Größe wurden auch die statistischen Berechnungen durchgeführt.

Zweitens bestimmten wir mit Hilfe des Punktzählverfahrens den prozentualen Volumenanteil der Follikelhöhle bei allen vorgenannten Tiergruppen (Gruppen 1-6). Dieses Verfahren ist als Weiterentwicklung und Vereinfachung des Integrationsverfahrens mit Längenmessung und Summierung der Strecken zu betrachten. Dabei arbeiteten wir mit dem Integrationsokular 1 (Vergrößerung 8 x; Hersteller Fa. Zeiss) und einem Objektiv, dessen Maßstabszahl so gewählt wurde, daß der mittlere Äquivalentdurchmesser der Follikelhöhle gleich dem Punktabstand im Okular oder etwas größer war (Vergrößerung 25 x). Damit ist bei der Auszählung eine Gauss'sche Wahrscheinlichkeitsverteilung gesichert. Es wurde nun die Zahl der Punkte im Okular bestimmt, die auf der Follikelhöhle zu liegen kamen (= Treffer). Die Auszählungen nahmen wir jeweils über einem gesamten Gewebsschnitt bei 4 Okulareinstellungen pro Objektfeld vor. Die Zahl der erhaltenen Treffer geteilt durch die Zahl der untersuchten Objektfelder pro Gewebsschnitt gibt bei jeweils 4 Okulareinstellungen den direkten Wert des prozentualen Volumenanteils der Follikelhöhle wieder. Die Meßergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1) LICHTMIKROSKOPISCHE BEOBACHTUNGEN

a) Kolloid

Das Kolloid der Tiere, bei denen die Hale-PAS-Reaktion angestellt wurde, erschien weinrot bis violett. Färbte man in der umgekehrten Reihenfolge, führte man also zunächst die PAS- und dann die Hale'sche Reaktion durch, so wies das Kolloid im Lumen der Follikel eine mehr dunklere Tingierung auf.

Die Intensität der Färbung des Kolloids war innerhalb der einzelnen Schnitte

bei allen Färbemethoden oft sehr verschieden. So sah man neben "normal" gefärbtem Kolloid im Lumen anderer Follikel eine hellere Tingierung. Einige dieser Follikel zeigten kein homogenes Kolloid, sondern wiesen ein mehr granulär strukturiertes auf. Ob dieses hellere Kolloid ein Zeichen der Aktivierung der Drüse oder einzelner Teile von ihr darstellt, soll hier nicht entschieden werden. NEUMANN (1963) kam aufgrund röntgenhistospektroskopischer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß in aktivierten Drüsen ein Teil des ausgeschwemmten Kolloids im Lumen durch Wasser "ersetzt" wird. So käme es zur Verdünnung des noch in der Follikelhöhle verbliebenen Kolloids und damit zur Aufhellung. EGGERT (1938) erklärt die verschieden starke Anfärbbarkeit damit, daß je nach Alter das Kolloid mehr acidophil oder basophil sein kann. Auch die Ablagerung von Salzen spielt nach WEGELIN (1926) für die Intensität der Färbung eine Rolle.

In vielen Follikeln füllte das Kolloid das Lumen völlig aus. In anderen wiederum hatte es sich von den Follikelzellen abgehoben, was NEUMANN (1963) jedoch als Fixationsartefakt ansieht.

Kolloidvakuolen kamen in fast allen Schnitten vor (siehe Abb. 9). Sie wurden peripher oder auch zentral im Lumen beobachtet. In kleineren Follikeln füllten sie oftmals das Lumen voll aus, so daß kein Kolloid zu sehen war. Ob sie Fixationsartefakte darstellen (LANGENDORFF 1889, GERSH und CASPERSSON 1940, DE ROBERTIS 1941 a, NEUMANN 1963) oder mit dem Aktivierungsgrad der Schilddrüse korreliert sind (abhängig von der Sekretionsaktivität: ANDERSSON 1894, UHLENHUTH 1924, LOEB 1929; bzw. abhängig von der Resorptionsaktivität: ARON 1930) soll hier nicht entschieden werden. DIEZEL (1963) fand sie auch in Kryostatschnitten von unfixiertem Material.

b) Follikel

Bei den mit Kälte oder TSH stimulierten Tieren sahen wir meist kleine Follikel, deren Innenwandungen zipfelförmige Aussackungen erkennen ließen. Die gesamte Follikelhöhle hatte sich gestreckt und bei hohen Stimulationsgraden konnten wir nur noch einen schmalen Spalt ihres Lumens erkennen. Um die größeren Follikel angeordnet zeigten sich bei stimulierten Drüsen meist einige Mikrofollikel. Sie schienen durch bruchsackartige Ausstülpungen des höher gewordenen Epithels entstanden zu sein, denn oftmals waren noch Verbindungen zwischen ihnen und der Höhle des Mutterfollikels zu erkennen. Auch direkte Epithelverbindungen - ohne trennende Basalmembran zwischen Mutter- und Tochterfollikeln - konnten beobachtet werden (siehe Abb. 9, 10 und 11).

c) Follikelepithel

Die Hale-PAS-Reaktion fiel bei den Follikelzellen nur sehr schwach aus. Als Zeichen der Aktivierung fanden wir bei fast allen untersuchten Tieren ein hohes Epithel. Die Höhe war jedoch innerhalb der Gruppen und einzelnen Gewebsschnitten sehr unterschiedlich. Die Zelloberfläche einiger Zellen wölbte sich ins Lumen vor (Abb. 8 und 9). Das Cytoplasma der hohen, aktivierten Zellen erschien aufgehellte, manchmal geradezu ausgelaugt. Ihre Zellkerne lagen basal, zeigten sich vergrößert und ließen ein aufgelockertes Chromatingerüst erkennen. Bei weniger stimulierten Tieren sahen wir kubische Epithelien mit dunkler gefärbtem Cytoplasma. Die Kerne wiesen ein dichteres Chromatingerüst auf, waren kleiner und lagen oft queroval in der Zelle.

Es konnten mit der Hale-PAS-Reaktion zwei Arten von Follikelzellen unterschieden werden (MÜLLER 1962) und zwar solche, die einmal intrazelluläre Kolloid-Tröpfchen enthielten, zum anderen jedoch frei von ihnen waren. Morphologisch vermochten wir keine Unterschiede zwischen beiden festzustellen. Die Granula färbten sich wie das Kolloid im Lumen der Follikel und lagen in den apikalen Bereichen der Zellen, zwischen Kern und Oberfläche, vereinzelt oder in Büscheln angeordnet. Ihre Größe war unterschiedlich - kleinere und sehr große konnten dicht nebeneinanderliegend in den apikalen Bereichen der Follikelzellen angetroffen werden. Größere Granula fehlten perinukleär in der Regel ganz; an der Basis der Zellen sahen wir in unseren Präparaten nur noch selten Kolloid-Tröpfchen auftreten.

Zimmertemperatur		-30°C	
Normaltiere	32, 5) 13, 7) Gruppe 1 13, 7)	Normaltiere	0, 2) 7, 1) Gruppe 2 2, 1)
TSH 8 Min.	29, 6) 2, 3) Gruppe 3 14, 9)	TSH 8 Min.	3, 5) 13, 6) Gruppe 4 4, 2)
TSH 2 h	9, 5) 13, 3) Gruppe 5 53, 2)	TSH 2 h	24, 1) 7, 8) Gruppe 6 19, 1)

Tabelle 1 a

Relative Häufigkeit granulatrager Zellen in Follikeln, die peripher in der Schilddrüse liegen.

Zimmertemperatur		-30°C	
Normaltiere	23, 2) 10, 6) Gruppe 1 9, 8)	Normaltiere	0, 1) 3, 3) Gruppe 2 1, 6)
TSH 8 Min.	28, 0) 1, 4) Gruppe 3 21, 2)	TSH 8 Min.	2, 2) 7, 1) Gruppe 4 1, 1)
TSH 2 h	5, 9) 8, 8) Gruppe 5 48, 9)	TSH 2 h	13, 7) 9, 8) Gruppe 6 9, 2)

Tabelle 1b

Relative Häufigkeit granulatrager Zellen in Follikeln, die zentral in der Schilddrüse liegen.

Zimmertemperatur		-30°C	
Normaltiere	11, 9) 6, 9) Gruppe 1 14, 6)	Normaltiere	8, 0) 17, 4) Gruppe 2 15, 8)
TSH 8 Min.	30, 0) 12, 0) Gruppe 3 12, 0)	TSH 8 Min.	5, 0) 5, 8) Gruppe 4 7, 5)
TSH 2 h	13, 2) 30, 0) Gruppe 5 8, 5)	TSH 2 h	19, 2) 11, 3) Gruppe 6 7, 6)

Tabelle 2

Prozentualer Volumenanteil der Follikelhöhle (mit der Punktzählmethode gemessen).

2) STATISTISCHE METHODIK

Die Zahl der granulaträgenden Zellen wurde bei den verschiedenen Tiergruppen bestimmt. Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 1a und 1b zusammengestellt worden. In der Tabelle 2 finden wir den prozentualen Volumenanteil der Follikelhöhle bei den untersuchten Tiergruppen. Zwischen den Meßwerten der verschiedenen Gruppen bestanden Unterschiede. Es war die Frage zu prüfen, ob diese Unterschiede im Bereich des Zufalls lagen oder nicht. Zu dieser Prüfung wurden der Wilcoxon-Test für verbundene und unverbundene Stichproben, bzw. der Test nach Kruskal und Wallis verwandt. Von verbundenen Stichproben spricht man, wenn je zwei der zu vergleichenden Meßwerte zu ein und demselben statistischen Element gehören.

a) Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben

Da sich das Prinzip des Rangtestes am Wilcoxon-Test leichter erklären läßt, soll mit seiner Darstellung begonnen werden.

Zunächst sollen die Meßergebnisse der Tiergruppen statistisch verglichen werden, die in der Tabelle 1a (relative Häufigkeit granulaträgender Zellen in Follikeln, die peripher in der Schilddrüse liegen) zusammengefaßt wurden.

Vergleicht man die Tiergruppen, die bei Zimmertemperatur (20°C) gehalten wurden (Gruppen 1, 3, 5 der Tabelle 1a) mit denen, die -30°C ausgesetzt waren (Gruppen 2, 4, 6 der Tabelle 1b), so ergeben sich folgende Werte (die beiden Gruppen sind strukturell vergleichbar, weil in beiden jeweils 3 Tiere die gleiche medikamentöse Behandlung erfahren haben):

Zimmertemperatur (20°C)		-30°C	
Meßwerte	Rangnummern	Meßwerte	Rangnummern
9,5	8	0,2	1
13,3	10,5	7,1	6
53,2	18	2,1	2
29,6	16	3,5	4
2,3	3	13,6	10,5
14,9	13	4,2	5
32,5	17	24,1	15
13,7	10,5	7,8	7
13,7	10,5	19,1	14
		R = 64,5	

Tabelle 3

Den einzelnen Werten beider Gruppen werden Rangnummern (siehe jeweils zweite Spalte einer jeden Gruppe) zugeteilt und zwar so, daß der kleinste Wert die Nr. 1, der zweitkleinste die Nr. 2, der drittkleinste die Nr. 3 usw. und der größte die letzte Nummer erhält. Haben mehrere Versuchsergebnisse den gleichen Wert, so wird an sie gleichmäßig der Mittelwert ihrer Rangnummern vergeben. Die Numerierung erfolgt ohne Rücksicht darauf, in welcher Gruppe der zu rangierende Wert steht. Aus den Rangnummern der kleineren Gruppe oder bei gleicher Gruppengröße n_1 - wie in unserem Beispiel - einer beliebigen Gruppe wird die Rangsumme R gebildet. Das Wesen der weiteren statistischen Prüfung kann man sich folgendermaßen veranschaulichen. Wenn man - wie in unserem Beispiel - aus einer Reihe von 18 Rangnummern (9 Rangnummern aus den Tiergruppen, die unter Zimmertemperatur und 9 Rangnummern der Tiergruppen, die bei -30°C gehalten wurden) sehr oft 9 Rangnummern zufällig entnehmen und die Summe dieser zufällig entnommenen Rangnummern bilden würde, so kämen, kombinatorisch bedingt, bestimmte Rangsummen oft, andere selten, wieder andere sehr selten vor. Man prüft, ob die vorliegende Rangsumme der -30°C -Gruppe zu den selten auftretenden Summen gehört. Wenn dies der Fall ist, so wird die Hypothese zufälliger Entnahme abgelehnt.

Als selten bezeichnen wir hier das Auftreten in höchstens 1% einer großen Zahl von Versuchen. 1% ist damit die Irrtumswahrscheinlichkeit P , d.h. in 1% verwerfen wir die Zufallshypothese, obwohl sie zutrifft. Bei Vorliegen einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 1% betrachten wir eine Differenz als signifikant. Wenn z.B. viele Werte der -30°C -Gruppe klein sind im Vergleich zu denen der Zimmertemperatur-Gruppe, dann erhalten sie kleine Rangnummern. Die Rangsumme R wird dann klein ausfallen. Weicht diese Rangsumme so stark von der Erwartung (Durchschnittswert der Rangsummen bei zufälliger Entnahme) ab, daß eine Abweichung gleichen oder noch größeren Umfangs nur in höchstens 1% vorkommt, wird die Zufallshypothese abgelehnt. Mit der gefundenen Rangsumme $R=64,5$ gingen wir in die Tabelle "Vertrauensgrenzen für die Rangsumme T " (Documenta Geigy, 6. Auflage 1960, p.127) ein und fanden bei einem Stichprobenumfang von je 9 pro Spalte ($n_1=9$, $n_2=9$) eine Vertrauensgrenze von 56-115. Die gefundene Rangsumme von 64,5 liegt innerhalb dieses Bereichs. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist somit statistisch nicht gesichert.

b) Kruskal-Wallis-Test

Der Rangtest nach Kruskal und Wallis baut auf dem gleichen Prinzip wie der Wilcoxon-Test auf, jedoch handelt es sich hier um den Vergleich von mehr als 2 Gruppen. Die Rangnummern werden nach dem gleichen Schema wie beim

Wilcoxon-Test vergeben. Wenn man die Meßergebnisse, die in Tabelle 1a zusammengestellt wurden, nach diesem Test untersucht, kommt man zu folgender Aufstellung: für unser Beispiel sollen die Ergebnisse zwischen den Tiergruppen verglichen werden, die einmal 8 Minuten mit TSH stimuliert wurden (Gruppen 3 und 4), zum anderen 2 Stunden unter TSH standen (Gruppen 5 und 6) oder drittens nicht mit TSH behandelt wurden (Gruppen 1 und 2). Die Gruppen sind untereinander vergleichbar, weil jeweils die Hälfte der Tiere jeder Gruppe unter den gleichen Temperaturbedingungen standen:

nicht TSH behandelt		TSH 8 Min.		TSH 2 h	
Meßwert	Rangnummer	Meßwert	Rangnummer	Meßwert	Rangnummer
32,5	17	29,6	16	9,5	8
13,7	11,5	2,3	3	13,3	9
13,7	11,5	14,9	13	53,2	18
0,2	1	3,5	4	24,1	15
7,1	6	13,6	10	7,8	7
2,1	2	4,2	5	19,1	14
$R_1 = 49$		$R_2 = 51$		$R_3 = 71$	
$n_1 = 6$		$n_2 = 6$		$n_3 = 6$	

Tabelle 4

Aus den Rangsummen wird eine Testgröße T nach folgender Formel berechnet:

(Formel 1)
$$T = \frac{12 k}{n^2(n+1)} \sum_{i=1}^k R_i^2 - 3(n+1)$$

k = Zahl der Gruppen

n = Zahl der Fälle in der Gruppe i

R_i = Rangsumme der Gruppe i

In unserem Beispiel:

$k = 3$

$n = 18$

$R_1 = 49$

$R_2 = 51$

$R_3 = 71$

Setzen wir diese Werte in Formel 1 ein, so ergibt sich in unserem Beispiel

$$T = 1,65.$$

Für die Größe T kann man praktisch für alle n eine χ^2 -Verteilung mit k-1 Freiheitsgraden annehmen.

In unserem Beispiel ergibt sich bei k-1 = 2 Freiheitsgraden für $\chi^2_{1\%} = 9,21$. (Documenta Geigy, p. 36: "Signifikanzschranken der χ^2 -Verteilung"). Der errechnete Wert für T = 1,65 liegt darunter. Es läßt sich somit kein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den in unserem Beispiel untersuchten Gruppen erkennen.

c) Resultate:

In den eindimensionalen grafischen Darstellungen der Abbildungen 1 und 2 stehen sich zunächst die TSH behandelten und -30°C ausgesetzten Tiergruppen gegenüber.

Auf den jeweils ersten Geraden (Zimmertemperatur) der Abbildungen 1 und 2 finden wir zwar Tiere, die relativ viele granulatragende Zellen aufweisen (20-50% der insgesamt ausgezählten Zellen enthalten Granula), die meisten übrigen Ergebnisse auf den Geraden 1 und 2 liegen jedoch zwischen 1 und 15% und lassen zunächst keinen eindeutigen Unterschied in dieser Verteilung zwischen den bei Zimmertemperatur gehaltenen Normal- und TSH-Tieren, bzw. -30°C ausgesetzten Gruppen erkennen. Die Meßergebnisse der mit -30°C behandelten, nicht TSH vorstimulierten Tiere gruppieren sich jedoch - verglichen mit den anderen Gruppen - um relativ niedrige Werte, so daß man aufgrund der grafischen Darstellungen eine Verringerung der granulatragenden Zellen durch die Kälteeinwirkung annehmen könnte. Die statistischen Untersuchungen ergeben jedoch keine signifikante Differenz zwischen dieser, allein dem Kältestress ausgesetzten Tiergruppe und den anderen mit TSH, bzw. TSH und Kälte ausgesetzten Tieren (siehe statistische Tabellen 6a und 6b; 6g und 6h).

Auch bei TSH vorbehandelten Tieren brachte der Kältestress keine signifikanten Veränderungen in der Zahl der granulatragenden Zellen. Dies zeigen sowohl die statistischen Berechnungen (siehe statistische Tabellen 6a und 6b; 6g und 6h), als auch die grafischen Darstellungen, wo in den Abbildungen 1 und 2 z.B. keine Unterschiede in der Verteilung der Meßwerte beider Behandlungsgruppen zu erkennen sind. Auch die Abbildungen 3 und 4 lassen Gruppierungstendenzen um bestimmte, auf den jeweiligen Geraden unterschiedliche Werte vermissen, die man erwarten müßte, wenn der Kältestress einen Einfluß auf die Zahl der granulatragenden Zellen bei TSH vorbehandelten Tieren hätte.



Grafische Darstellung

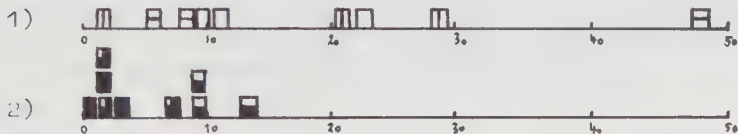
Abb.1: Messergebnisse aus Tabelle 1a (relative Häufigkeit granulatrager Zellen in Follikeln, die peripher in der Schilddrüse liegen).

Zeichenerklärung:

- Normaltiere
- Normaltiere und -30°C
- ▨ TSH 8 Minuten
- ▩ TSH 8 Min. und -30°C
- ▤ TSH 2 Stunden
- ▥ TSH 2h und -30°C

1) Zimmertemperatur-Tiere: Gruppen 1,3,5

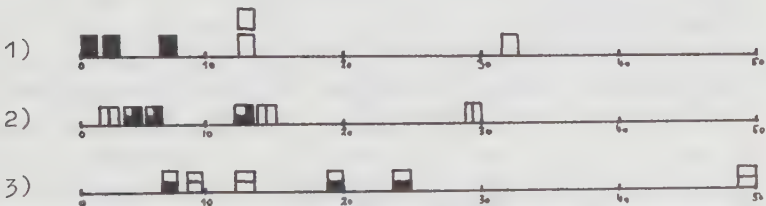
2) -30°C -Tiere: Gruppen 2,4,6



Grafische Darstellung

Abb.2: Messergebnisse aus Tabelle 1b (relative Häufigkeit granulatrager Zellen in Follikeln, die zentral in der Schilddrüse liegen).

Zeichenerklärung siehe Abb.1.



Grafische Darstellung

Abb.3: Messergebnisse aus der Tabelle 1a (relative Häufigkeit granulatrager Zellen in Follikeln, die peripher in der Schilddrüse liegen).

Zeichenerklärung: (siehe auch Abb.1)

1) nicht unter TSH stehende Tiere (Gruppen 1,2)

2) Tiere, die 8 Minuten unter TSH standen (Gruppen 3,4)

3) Tiere, die 2 Stunden unter TSH standen (Gruppen 5,6)



Grafische Darstellung

Abb.4: Messergebnisse aus der Tabelle 1b (relative Häufigkeit granulatrager Zellen in Follikeln, die zentral in der Schilddrüse liegen).

Zeichenerklärung siehe Abb.3.



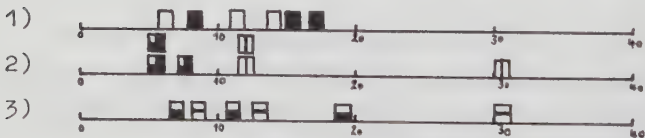
Grafische Darstellung

Abb.5: Messergebnisse aus der Tabelle 2 (prozentualer Volumenanteil der Follikelhöhle).

Zeichenerklärung:

1) Zimmertemperatur-Tiere (Gruppen 1,3,5)

2) -30°C -Tiere (Gruppen 2,4,6)



Grafische Darstellung

Abb.6: Messergebnisse aus der Tabelle 2.

Zeichenerklärung:

1) nicht unter TSH stehende Tiere (Gruppen 1,2)

2) Tiere, die 8 Minuten unter TSH standen (Gruppen 3,4)

3) Tiere, die 2 Stunden unter TSH standen (Gruppen 5,6)



Grafische Darstellung

Abb.7: Differenzen von der Zahl der peripher und zentral in der Schilddrüse liegenden granulatrager Zellen.

(Werte aus Tabellen 1a und 1b; vergleiche mit Tabelle 5).

Die eingetragenen Werte gehören zu jeweils einem einzelnen Individuum. (Zeichenerklärung siehe Abb.1).

Auch die Größe des Follikellumens zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen TSH- und kältebehandelten Gruppen, bzw. TSH-Tieren und TSH vorstimulierten Kältetieren. Weder in Abb. 5 lassen sich Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen erkennen noch sehen wir Gruppierungstendenzen in Abb. 6. Auch die statistischen Berechnungen (statistische Tabellen 6c und 6i) zeigen uns keine signifikanten Differenzen zwischen diesen Tiergruppen.

Es bestehen Unterschiede in der Zahl der peripher und zentral in der Schilddrüse liegenden granulaträgenden Zellen. In Abb. 7 wurden in Form einer eindimensionalen grafischen Darstellung die Differenzen ($x_1 - x_2$) wiedergegeben, die wir bei den jeweiligen Individuen zwischen peripher (x_1) und zentral (x_2) erhaltenen Meßwerten (siehe Tabellen 1a und 1b) errechnen konnten.

Die Zahl der Zellen, die Kolloid-Tröpfchen enthalten, erscheint peripher durchweg höher als in den zentralen Gewebsabschnitten. Dies ergibt sich aus Abb. 7, da fast alle Differenzen $x_1 - x_2$ (peripher-zentral) einen positiven Zahlenwert besitzen. Ob dieser Unterschied im Bereich des Zufalls liegt oder nicht soll mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben untersucht werden, da jeweils zwei Meßwerte (peripher und zentral) zu einem Individuum gehören.

d) Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben

Bei diesem Test werden die Differenzen der Meßwerte rangiert, und es wird die Summe der Rangwerte von den Meßwerten mit dem seltener vorkommenden Vorzeichen T- gebildet. In unserem Beispiel ergibt sich für $T^- = 20$. (siehe Tabelle 5). Mit diesem Wert gingen wir in die Tabelle "Wilcoxon-Test für Paardifferenzen" ein (Doc. Geigy, p.128) und fanden, daß unser Wert bei $n = 18$ Paaren außerhalb der bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit P von 1% angegebenen Vertrauensgrenzen 27-144 liegt. Aufgrund dieser statistischen Berechnung können wir einen signifikanten Unterschied zwischen der Zahl der granulaträgenden Zellen, die peripher bzw. zentral in der Schilddrüse liegen, annehmen. Aus den Tabellen 1a (peripher) und 1b (zentral) entnehmen wir dann weiter, daß in den zentralen Bereichen der Schilddrüse zum Zeitpunkt der Zählung jeweils weniger granulaträgende Zellen beobachtet wurden als in der Peripherie des Organs.

Meßwerte peripher x_1	Meßwerte zentral x_2	Differenz d. Meßwerte $d = x_1 - x_2$	Rangnummern der absoluten Differenzen	Rangnummern mit seltenerem Vorzeichen
32,5	23,2	9,3	6	
13,7	10,6	3,1	7,5	
13,7	9,8	3,9	11	
29,6	28,0	1,6	5	
2,3	1,4	0,9	3	
14,9	21,2	- 6,3	14	14
9,5	5,9	3,6	9	
13,3	8,8	4,5	13	
53,2	48,9	4,3	12	
0,2	0,1	0,1	1	
7,1	3,3	3,8	10	
2,1	1,6	0,5	2	
3,5	2,2	1,3	4	
13,6	7,1	6,5	15	
4,2	1,1	3,1	7,5	
24,1	13,7	10,8	18	
7,8	9,8	- 2,0	6	6
19,1	9,2	9,9	17	

20

Tabelle 5

Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Relative Häufigkeit granulatrager Zellen von Follikeln, die peripher (x_1), bzw. zentral (x_2) in der Schilddrüse liegen (Werte aus den Tabellen 1a und 1b).

Stat. Tab.	Vergleich zwischen	Meßwerte aus	Signifikanz
a	1) bei Zimmertemperatur gehaltenen Tieren: 2) -30°C-Tieren: Gruppen 1, 3, 5 Gruppen 2, 4, 6	Tab. 1a: relat. Häufigkeit granulatrager Zellen-peripher	keine
b	1) bei Zimmertemperatur gehaltenen Tieren: 2) -30°C-Tieren: Gruppen 1, 3, 5 Gruppen 2, 4, 6	Tab. 1b: relat. Häufigkeit granulatrager Zellen-zentral	keine
c	1) bei Zimmertemperatur gehaltenen Tieren: 2) -30°C-Tieren: Gruppen 1, 3, 5 Gruppen 2, 4, 6	Tab. 2: proz. Volumenanteil der Follikelhöhle	keine
d	1) nicht TSH behandelt: Gruppen 1, 2 2) TSH 8 Minuten: Gruppen 3, 4 3) TSH 2 Stunden: Gruppen 5, 6	Tab. 1a: relat. Häufigkeit granulatrager Zellen-peripher	keine
e	1) nicht TSH behandelt: Gruppen 1, 2 2) TSH 8 Minuten: Gruppen 3, 4 3) TSH 2 Stunden: Gruppen 5, 6	Tab. 1b: relat. Häufigkeit granulatrager Zellen-zentral	keine
f	1) nicht TSH behandelt: Gruppen 1, 2 2) TSH 8 Minuten: Gruppen 3, 4 3) TSH 2 Stunden: Gruppen 5, 6	Tab. 2: proz. Volumenanteil der Follikelhöhle	keine
g	1) Normaltiere Gruppe 1 2) Normal und -30°C Gruppe 2 3) TSH 8 Minuten Gruppe 3 4) TSH 8 Min. und -30°C Gruppe 4 5) TSH 2 Stunden Gruppe 5 6) TSH 2 h und -30°C Gruppe 6	Tabelle 1a: relative Häufigkeit granulatrager Zellen peripher	keine

Stat. Tab.	Vergleich zwischen		Meßwerte aus	Signifikanz
h	1) Normaltiere	Gruppe 1	Tabelle 1b;	keine
	2) Normal und -30°C	Gruppe 2	relative	
	3) TSH 8 Minuten	Gruppe 3	Häufigkeit	
	4) TSH 8 Min. und -30°C	Gruppe 4	granulatragender	
	5) TSH 2 Stunden	Gruppe 5	Zellen - zentral	
	6) TSH 2 h und -30°C	Gruppe 6		
i	1) Normaltiere	Gruppe 1	Tabelle 2;	keine
	2) Normal und -30°C	Gruppe 2	prozentualer	
	3) TSH 8 Minuten	Gruppe 3	Volumenanteil	
	4) TSH 8 Min. und -30°C	Gruppe 4	der Follikel -	
	5) TSH 2 Stunden	Gruppe 5	höhle	
	6) TSH 2 h und -30°C	Gruppe 6		

Tabelle 6 (statistische Tabellen a - i)

D. DISKUSSION

In unseren Versuchen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zahl der granulatragenden Zellen zwischen TSH- und Kältetieren festgestellt werden. Dies führt uns zur Annahme, daß Kälte und thyreotropes Hormon keine auf die Schilddrüse voneinander abweichende Wirkungen besitzen, zumal der Kältestress seine Veränderungen an der Schilddrüse über das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappensystem bewirkt, denn hypophysektomierte Tiere ließen bei Temperaturschwankungen keine Beeinflussung der Schilddrüse erkennen (LELOUP 1959). BERNSTEIN (1941) diskutiert bei experimentellem Kältestress auch einen direkten Einfluß der Temperatur auf die glandula thyreoidea. Statistisch bestanden zwischen den TSH- und kältebehandelten Tieren keine signifikanten Differenzen, trotzdem muß betont werden, daß unter den kältebehandelten Tieren doch einige zu beobachten waren, die nur sehr wenige oder fast überhaupt keine granulatragenden Zellen aufwiesen (siehe Gruppe 2 in Tabelle 1a und 1b; oder einzelne Meßergebnisse aus den Gruppen 4 und 6; Abb. 10 und 11). Dies erinnert uns an die Befunde von KUSCHINSKY (1935), MÜLLER (1962), LANGE (1967) und LINS (1967) und läßt uns vermuten, daß neben der

Resorption von Kolloid und anschließenden transzellulären Freisetzung des Schilddrüsenhormons noch andere Wege bestehen, um das Inkret an den Säftestrom abzugeben. Hier müßte man an eine direkte Abgabe des intrazellulär liegenden Hormons an die Kapillaren bei maximalem Kältestress denken (SEVERINGHAUS 1933, WATZKA 1934, MÜLLER 1962). Dies bedeutete eine Umkehrung der Polarität der Sekretion in den Follikelzellen, wie sie schon von BENSLEY (1916) als basale, bzw. ins Lumen gerichtete Sekretion beschrieben wurde. Während BENSLEY seine basale Sekretion als den normalen Modus der Inkretabgabe an den Säftestrom ansieht, läßt SEVERINGHAUS diese Art, neben der transzellulären Freisetzung, nur bei stimulierten Drüsen gelten.

Die Vorstellung vom interzellulären Abtransport des im Follikellumen gespeicherten Kolloids (HÜRTHLE 1894, ZIMMERMANN 1898, HIRSCHLEROWA 1927, WILLIAMS 1944), wäre ebenfalls in der Lage, das Verschwinden der Granula in den Follikelzellen nach Kälteexposition zu erklären.

Auch die von KUSCHINSKY (1935) beschriebenen Hemmkörper möchten wir in diesem Zusammenhang erwähnen. Sie könnten gerade bei kurzdauernden Kälteversuchen eine Stimulierung der glandula thyreoidea verhindern, bzw. wieder abbremsen.

Schließlich müßte man bei maximaler Aktivierung der Schilddrüse durch Kälteeinwirkung auch an einen völligen Verbrauch des im Lumen gespeicherten Kolloids denken, was dann die niedrige Zahl der granulatragenden Zellen erklären könnte. Die Tabelle 2 zeigt jedoch, daß gerade in der Gruppe 2 mit ihrer nur geringen Anzahl granulatragender Zellen die Lumina verhältnismäßig groß waren.

Aus den statistischen Berechnungen ergibt sich weiterhin, daß statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den TSH-Tieren und den mit TSH vorbehandelten und dann der Kälte ausgesetzten Tiergruppen bestehen. Die Vorbehandlung mit thyreotropem Hormon scheint über den sogenannten Rückkopplungsmechanismus (feed back) eine Bremsung der Hypophyse zu bewirken, so daß ein zusätzlicher Kältestress die Zahl der granulatragenden Zellen nicht mehr signifikant verändern kann (siehe auch Abb. 9 und 12).

Die Zahl der granulatragenden Zellen zwischen den nur kurz (8 Minuten), bzw. 2 Stunden mit TSH stimulierten Gruppen zeigt keine signifikanten Differenzen (siehe statistische Tabellen 6d und 6e). Die Erklärung läßt sich so geben: das Maximum der Stimulierung bei dieser TSH-Dosierung liegt zwischen jenen beiden Zeitpunkten (siehe dazu auch DE ROBERTIS 1942, DWOSKIN 1948; vergleiche Abb. 8 und 9).

In der Größe der Follikelhöhle stellen wir ebenfalls statistisch keinen signifi-

kanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen fest. Das Lumen erscheint bei fast allen Tieren relativ klein, was dem Bild einer aktiven Drüse entspricht.

Signifikante Unterschiede ergeben sich in der Zahl zwischen den peripher und zentral in der Schilddrüse liegenden granulatragenden Zellen (siehe Abb. 12 und 13). Bei fast allen Tieren waren zum Zeitpunkt der Tötung peripher mehr granulatragende Zellen zu beobachten als zentral. 1941 (a) weist DE ROBERTIS darauf hin, daß bei Normaltieren peripher weniger Kolloid-Tröpfchen pro Zelle auftreten als in den zentralen Gewebsabschnitten der Schilddrüse. NADLER et al. (1962) sprechen von einer schnelleren Behandlung der Granula durch die zentralen Follikelzellen. Die maximale Zahl der Granula pro Zelle wurde bei ihnen zentral schneller als peripher erreicht und entsprechend kehrten die zentralen Granula früher auf ihren Ausgangswert zurück als das in den peripheren Bereichen der Schilddrüse der Fall war. Die bessere Blutversorgung in den inneren Partien der Drüse könnte mit diesen Beobachtungen in Beziehung gesetzt werden. Auch bei unseren Befunden möchten wir die peripher höhere Zahl granulatragender Zellen bei den über längere Zeit mit TSH oder Kälte behandelten Tieren so erklären, daß zum Zeitpunkt der Tötung zentral die Zahl der granulatragenden Zellen ihr Maximum bereits überschritten hatte, peripher dieser Punkt jedoch gerade erst erreicht wurde. Bei den nur kurz über 8 Minuten stimulierten Tieren ist nun bei uns die Zahl der Zellen, die Kolloid-Tröpfchen tragen, peripher ebenfalls höher als zentral. Um jedoch die Veränderungen in der Zahl granulatragender Zellen nach einer Stimulation besonders in den Anfangsstadien genauer zu erfassen, müßten größere Tiergruppen verwendet und vor allem in kürzeren Zeitabständen voneinander untersucht werden.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Rattenschilddrüse können Granula nachgewiesen werden, die sich mit der Hale-PAS-Reaktion wie das Kolloid im Lumen der Follikel anfärben. An den Follikelzellen lassen sich nach MÜLLER (1962) zweierlei Arten unterscheiden: einige enthalten im apikalen Zellplasma Hale-PAS positive Kolloid-Tröpfchen (colloid droplets, secretory droplets, Granula) die meisten sind jedoch frei davon.

In dieser Arbeit konnte nun zwischen TSH- und kältebehandelten (-30°C für 2 Stunden) Tieren statistisch kein signifikanter Unterschied in der Zahl granulatragender Zellen nachgewiesen werden, obwohl bei einigen, einer Temperatur von -30°C ausgesetzten Ratten im Gegensatz zu den TSH-Tieren kaum

noch granulaträgende Zellen auftraten. Als Gründe wurden die direkte Abgabe des neusynthetisierten, intrazellulär liegenden Hormons an die Kapillaren, die interzelluläre Kolloidfreisetzung und schließlich das Auftreten von Hemmkörpern diskutiert.

Auch zwischen TSH stimulierten und TSH- und kältebehandelten Tieren (-30°C) konnte statistisch in der Zahl der Zellen, die Kolloid-Tröpfchen aufweisen, keine signifikanten Differenzen festgestellt werden. Die TSH-Vorstimulierung könnte durch den sogenannten Rückkopplungsmechanismus (feed back) zu einer Bremsung der Hypophyse führen; eine zusätzliche Beeinflussung der Schilddrüse durch nachfolgende Kälteexposition konnte deshalb nicht erreicht werden.

Bei fast allen Tieren waren in den peripheren Follikeln mehr granulaträgende Zellen vorhanden als in den zentralen Gewebsabschnitten der Schilddrüse. Der Unterschied erwies sich als statistisch signifikant. Zum Zeitpunkt der Tötung mochte zentral die Zahl der granulaträgenden Zellen ihr Maximum bereits überschritten haben - bedingt durch die bessere Blutversorgung - während peripher dieser Punkt gerade erst erreicht wurde.

Differenzen des mit der Punktzählmethode bestimmten prozentualen Volumenanteils der Follikelhöhle zwischen den untersuchten Tiergruppen (TSH-Tiere, Kälte-Tiere, TSH vorbehandelte Kältetiere) erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

LITERATUR

1. ADLER, L.: Untersuchungen über die Entstehung der Amphibienneotenie. Zugleich ein Beitrag zur Physiologie der Amphibienschilddrüse. Pflügers Arch. ges. Physiol. 164, 1-101, (1916).
2. --- Schilddrüse und Wärmeregulation (Untersuchungen an Winterschläfern). Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmac. 86, 159-224, (1920).
3. ANDERSSON, O. A.: Zur Kenntnis der Morphologie der Schilddrüse. Arch. Anat. Entw. Gesch. 177-224, (1894).
4. ANDERSON, E. M. und COLLIP, J. B.: Thyrotropic hormone of anterior pituitary. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 30, 680-683, (1932).
5. ARON, M.: Indications apportées par la méthode des injections hypophysaires sur le fonctionnement de la thyroïde et ses tests morphologiques. C. R. Soc. Biol. (Paris) 103, 148-150, (1930 a).
6. BAILLIF, R. N.: Cytological changes in the rat thyroid following exposure to heat and cold, and their relationship to the physiology of secretion. Amer. J. Anat. 61, 1-17, (1937).
7. BENAZZI, M.: Contributo alla istofisiologia della ghiandola tiroide. Arch. ital. Anat. Embriol. 27, 296-322, (1930).
8. BABER, E. C.: Contribution on the minute anatomy of the thyroid gland of the dog. Philos. Transact. Roy. Soc. 166, 557-608, (1876).
9. BENSLEY, R. R.: The normal mode of secretion in the thyroid gland. Amer. J. Anat. 19, 37-56, (1916 a).
10. BERNSTEIN, J. G.: The effect of thermal environment on the morphology of the thyroid and adrenal cortical glands in the albino rat. Endocrinology, 28, 985-998, (1941).
11. BIONDI, D.: Beitrag zu der Structur und Function der Schilddrüse. Berl. klin. Wschr. 47, 954-955, (1888).
12. DE DUVE, C.: Lysosomes, a new group of cytoplasmic particles. In: Subcellular particles; Teru Hayashi, Editor. New York 1959.
13. DE ROBERTIS, E.: The intracellular colloid of the normal and activated thyroid gland of the rat studied by the freezing-drying method. Amer. J. Anat. 68, 317-337, (1941 a).
14. --- Intracellular colloid in the initial stages of thyroid activation. Anat. Rec. 84, 125-136, (1942).
15. --- Proteolytic activity in the physiology, pathology and therapeutics of the thyroid gland. West. J. Surg. 56, 253-269, (1948)

16. DIEZEL, P. B.: Morphe und Funktion der Schilddrüse. Radioisotope in der Endokrinologie. 1. Jahresbericht der Ges. f. Nuclea-Med. Freiburg 1963. F. K. Schattauer, Stuttgart.
17. DWOSKIN, S.: The effects of pituitary and non-pituitary gland factors on the formation of intracellular colloid droplets in the thyroid epithelium of hypophysectomized rats. Endocrinology 43, 52-70, (1948).
18. EGGERT, B.: Die embryonale Differenzierung der Schilddrüse und des ultimobranchialen Körpers von *Lacerta agilis* L. und *L. vivipara* Jacq. Z. Zool. 146, 687-710, (1934).
19. --- Zur Morphologie und Physiologie der Eidechsen-schilddrüse. II: Über die Wirkung von hohen und niedrigen Temperaturen, von Thyroxin und thyreotropem Hormon auf die Schilddrüse. Z. wiss. Zool. 147, 537-594, (1935-1936 b).
20. --- Morphologie und Histophysiologie der normalen Schilddrüse. Leipzig 1938, J. A. Barth-Verlag.
21. EHRENBRAND, F.: Untersuchungen über Genese und Funktion der parafollikulären Zellen der Schilddrüse. Z. mikr.-anat. Forsch. 60, 337-354, (1954).
22. EICKHOFF, W.: Die Schilddrüse; Morphologie, Funktion und Klinik. J. A. Barth-Verlag, München 1965.
23. FISCHBORN, K.: The effects of sudden alteration of temperature on the thyroid gland. S. Afr. J. med. Sci. 1, 75-91, (1935).
24. GALEOTTI, G.: Beitrag zur Kenntnis der Sekretionserscheinungen in den Epithelzellen der Schilddrüse. Arch. mikr. Anat. 48, 305-328, (1897).
25. GENOVA, R.: Ricerche su l'epitelio interfollicolare della tiroide. Monit. zool. ital. 40, 525-527, (1929).
26. GERSH, J. T. und CASPERSSON, T.: Total protein and organic iodine in the colloid and cells of single follicles of the thyroid gland. Anat. Rec. 73, 303-307, (1940).
27. GRANT, M. P.: The release of follicular colloid from the thyroid of *necturus maculosus* following heteroplastic anterior-pituitary implants. Anat. Rec. 46, 205-221, (1930).
28. --- The release of follicular colloid from the thyroid of *amblystoma jeffersonianum* following heteroplastic anterior-pituitary implants. Anat. Rec. 49, 373-395, (1931 a).

29. HIRSCHLEROWA, Z.: Mikroskopisch-anatomische Untersuchungen an der Amphibienschilddrüse mit besonderer Berücksichtigung des Golgiapparates. *Z. Zellforsch.* 6, 234-256, (1927).
30. HÜRTHLE, K.: Beiträge zur Kenntnis des Sekretionsvorganges in der Schilddrüse. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 56, 1-44, (1894).
31. KENYON, A. T.: The histological changes in the thyroid gland of the white rat exposed to cold. *Amer. J. Path.* 9, 347-368, (1933).
32. KUSCHINSKY, G.: Über die Bedingungen der Sekretion des thyreotropen Hormons der Hypophyse. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* 179, 510-533, (1933).
33. KUSCHINSKY, G.: Über den Einfluß verschiedener Temperaturen auf die Sekretion des thyreotropen Hormons. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* 179, 726-737, (1935).
34. LANGE, W.: Zur Differenzierung der prä- und postnatalen Meer-schweinchenschilddrüse mit der PAS- und Hale-PAS-Reaktion. *Acta histochem.* (im Druck).
35. LANGENDORFF, O.: Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. *Arch. Anat. Physiol. ; physiol. Abt.* 219-242, (1889).
36. LEBLOND, C. P. und GROSS, J.: The mechanism of the secretion of thyroid hormone. *Endocrinology*, 9, 149-157, (1949).
37. LELOUP, J.: Influence de la température sur le fonctionnement thyroïdien de l'anguille hypophysectomisée. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 248, 463-466, (1959).
38. LINS, V.: Inaug. Diss. Mainz (im Druck).
39. LOBENHOFFER, D.: Beiträge zur Lehre der Sekretion in der Struma. *Mitt. Grenzgeb. Med. Chir.* 20, 650-662, (1909).
40. LOEB, L. und BASSETT, R. B.: Effect of hormones of anterior pituitary gland on thyroid of guinea pig. *Proc. Soc. exp. Biol.* 26, 860-862, (1929).
41. LUDWIG, K. S.: Beiträge zur Schilddrüsenstruktur. II: Gibt es "inter-oder parafollikuläres" Epithel in der Schilddrüse? *Acta anat. (Basel)* 19, 28-50, (1953).
42. MÜLLER, L. R.: Beiträge zur Histologie der normalen und der erkrankten Schilddrüse. *Zieglers Beitr. Pathol. Anat. allg. Pathol.* 19, 127-180, (1896).
43. MÜLLER, G.: Über eine Vereinfachung der Reaktion nach Hale. *Acta histochem.* 2, 68-70, (1955/56).

44. --- Veränderungen der Rattenschilddrüse nach Kälteeinwirkungen (nachgewiesen durch die PAS- und HALE-PAS-Reaktion). *Acta histochem.* 14, 81-86, (1962).
45. NADLER, N. J., SARKAR, S. K. und LEBLOND, C. P.: Origin of intracellular colloid droplets in the rat thyroid. *Endocrinology*, 71, 1, 120-129, (1962).
46. NADLER, N. J., YOUNG, B. A., LEBLOND, C. P. und MITMAKER, B.: Elaboration of thyroglobin in the thyroid follicle. *Endocrinology* 74, 333-354, (1964).
47. NEUMANN, K. H.: Die Morphokinetik der Schilddrüse. G. Fischer Verlag, Stuttgart 1963.
48. NONIDEZ, J. F.: The origin of the "parafollicular" cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. *Amer. J. Anat.* 49, 479-496, (1932a).
49. --- The "parenchymatous" cells of Baber, the "protoplasmareichen" Zellen of Hürthle, and the "parafollicular" cells of the mammalian thyroid. *Anat. Rec.* 56, 131-141, (1933).
50. OKKELS, H.: Stades initiaux de la sécrétion thyroïdienne. Les granulations oxydasiques. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*. 116, 251-254, (1934 a).
51. PONSE, K.: L'histophysiologie thyroïdienne. *Ann. Endocr. (Paris)* 12, 266-316, (1951).
52. PORTE, A. und PETROVIC, A.: Sur les caractères ultrastructuraux de la thyroïde d'embryons de poulets en culture organotypique et leur signification fonctionnelle. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 155, 2, 1701-1705, (1961).
53. SEVERINGHAUS, A. E.: Cytological observations on secretion in normal and activated thyroids. *Z. Zellforsch.* 19, 653-680, (1933).
54. SIEKEVITZ, P. und PALADE, G. E.: A cytochemical study on the pancreas of the guinea pig.
II: Functional variations in the enzymatic activity of microsomes. *J. biophys. biochem. Cytol.* 4, 309-318, (1958).
55. SMITH, P. E. und SMITH, Y. B.: The repair and activation of the thyroid. *J. med. Res. (Boston)* 43, 263-283, (1922).
56. STUX, M., THOMPSON, B., ISLER, H. und LEBLOND, C. P.: The "light cells" of the thyroid gland in the rat. *Endocrinology* 68, 292-308, (1961).
57. SUNDER-PLASSMANN, P.: Über neurohormonale Zellen des Vagus-systems in der Schilddrüse. *Dtsch. Z. Chir.* 252, 210, (1939).

58. TAKAGI, K.: A cytological study on the dog's thyroid gland. *Fol. anat. jap.* 1, 69-100, (1922).
59. TAUROG, A., TONG, W. und CHAIKOFF, I. L.: Thyroid J^{131} metabolism in the absence of pituitary. The hypophysectomized rat treated with thyrotropic hormone. *Endocrinology* 62, 664-676, (1958).
60. THOMAS, F.: L'histophysiologie de la glande thyroïde humaine à la lumière des tests morphologiques nouveaux. *Arch. Biol. (Liège)* 45, 189-337, (1934).
61. UHLENHUTH, E.: The function of the Bensley cell in the thyroid of the salamander, *Amblystoma opacum*. *Anat. Rec.* 27, 223, (1924).
62. --- Die Kolloidzelle und ihre Funktion in der Schilddrüse des Marmorsalamanders. *Z. Zool.* 125, 483-501, (1925).
63. --- Die Morphologie und Physiologie der Salamanderschilddrüse. Die Sekretionsvakuolen und Sekretionskörner in der frischen Schilddrüse des amerikanischen gefleckten Salamanders (*Amblystoma maculatum*) und des Tigersalamanders (*Amblystoma tigrinum*). *Z. Zellforsch.* 7, 595-672, (1928).
64. UHLENHUTH, E. und SCHWARTZBACH, S.: Anterior lobe substance, the thyroid stimulator. III: Effect of anterior lobe substance on thyroid gland. *Proc. Soc. exp. Biol.* 26, 149-151, (1928 b).
65. UOTILA, U.: The role of cervical sympathetics in the regulation of thyroid and thyrotropic function. *Endocrinology* 25, 63-70, (1939).
66. VON EBNER, V.: Schilddrüsen und Beischilddrüsen. Koellikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 6. Aufl. 1902.
67. WATZKA, M.: Physiologische Veränderungen der Schilddrüse. *Z. mikr. anat. Forsch.* 36, 67-86, (1934).
68. --- Kapillarhyperämie und Epithelabschilfung an der Schilddrüse Erfrorener. *Z. mikr. anat. Forsch.* 51, 73-86, (1942).
69. WEGELIN, C.: Drüsen mit innerer Sekretion. Die Schilddrüse. *Handbuch spez. path. anat. Histol.* 8, 1-547, (1926).
70. WETZEL, B. K., SPICER, S. S. und WOLLMAN, S. H.: Changes in the fine structure and acid phosphatase localisation in rat thyroid cells following thyrotropin administration. *J. Cell. Biol.* 25, 593-618, (1965).
71. WILLIAMS, R. G.: Some properties of living thyroid cells and follicles. *Amer. J. Anat.* 75, 95-117, (1944).
72. WILLIAMSON, G. S.: The applied anatomy and physiology of the thyroid apparatus. *Brit. J. Surg.* 13, 466-496, (1926).

73. WISSIG, S. L.: The anatomy of secretion in the follicular cells of the thyroid gland.
I: The fine structure of the gland in the normal rat. J. Cell. Biol. 7, 2; 419-431, (1960).
74. --- The sequens of cytological changes induced in the thyroid gland by single injection of thyrotropic hormone. Anat. Rec. 139, 287, (1961).
75. --- The anatomy of secretion in the follicular cells of the thyroid gland. II: The effect of acute hormone stimulation on the secretory apparatus. J. Cell. Biol. 16, 93-117, (1963).
76. WÖLFER, A.: Über die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse mit Rücksicht auf die Entwicklung der Kröpfe. Berlin 1880.
77. WOLLMAN, S. H. und WODINSKY, I.: Localisation of proteinbound J^{131} in the thyroid gland of the mouse. Endocrinology 56, 9-20, (1955).
78. WOLLMAN, S. H. und SPICER, S. S.: Intracellular colloid droplets following TSH-injection. In: Thyrotropin. Editor: WERNER, S. C. Artikel IX, 168-177, Springfield (1963) oder in: Fed. Proc. 20, 1 part. I, 201, (1961).
79. WOLLMAN, S. H., SPICER, S. S. und BURSTONE, M. S.: Localisation of esterase and phosphatase in granules and colloid droplets in rat thyroid epithelium. J. Cell. Biol. 21, 191-201, (1964).
80. YOUNG, B. A. und LEBLOND, C. P.: The light cell as compared to the follicular cell in the thyroid gland of the rat. Endocrinology 73, 669-686, (1963).
81. ZIMMERMANN, K. W.: Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien. Arch. mikr. Anat. 52, 552-706, (1898).
82. ZEHEL, G.: Cellular studies on the thyroid gland. Surg. Gynec. Obstet. 54, 1-6, (1932).
83. --- Observations on the follicular cycle and on the presence of the "macrothyrocyte" in the human thyroid. Anat. Rec. 56, 119-130, (1933).
84. ZEIGEL, R. F. und DALTON, A. J.: Speculations based on the morphology of the Golgi system in several types of protein-secreting cells. J. Cell. Biol. 15, 45-54, (1962).

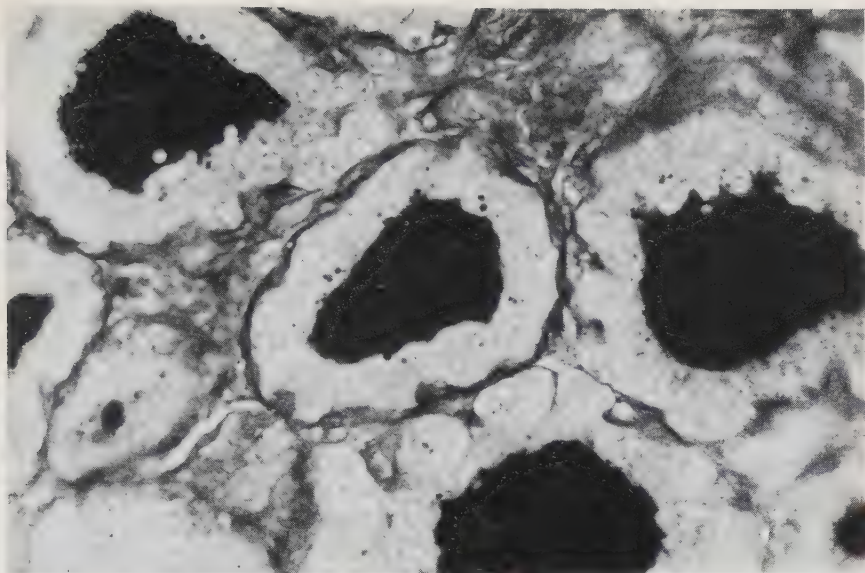


Abb. 8. 5 IE. TSH i. p.; 8 Minuten post injectionem Tötung der Tiere (Gruppe 3, Tier a). In einigen Follikelzellen treten in den apikalen Bereichen Kolloid-Tröpfchen auf. Prozentualer Volumenanteil der Follikelhöhle: 30.

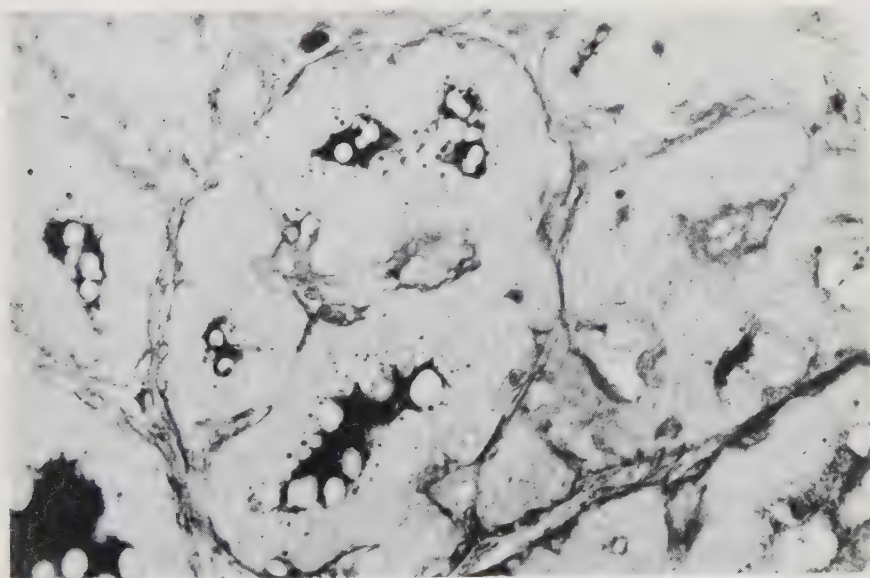


Abb. 9. 5 IE. TSH i. p.; 2 Stunden post inj. Tötung der Tiere. (Gruppe 5, Tier c). Viele granulatragende Zellen (53%). Hohe Epithelien, die sich z. T. ins Lumen vorwölben. Randvakuolen. Größerer Follikel, in dessen Wand Mikrofollikel entstanden sind. Prozentualer Volumenanteil der

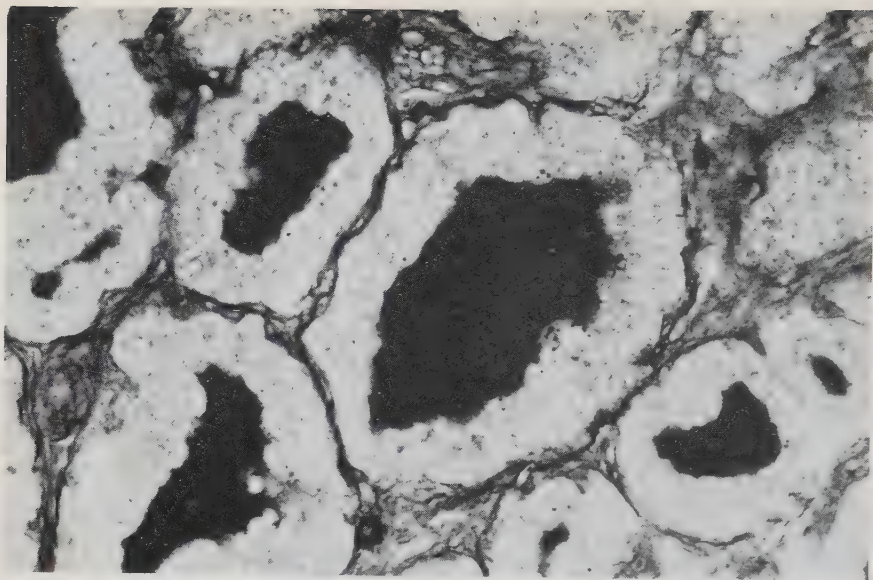


Abb. 10. -30°C über etwa 2 Stunden. (Gruppe 2, Tier b). Einige granula-tragende Zellen (7%). Hohes Epithel. Oben links Mikrofollikel mit direk-ter Epithelverbindung zum Mutterfollikel. Prozentualer Volumenanteil der Follikelhöhle: 17,4.

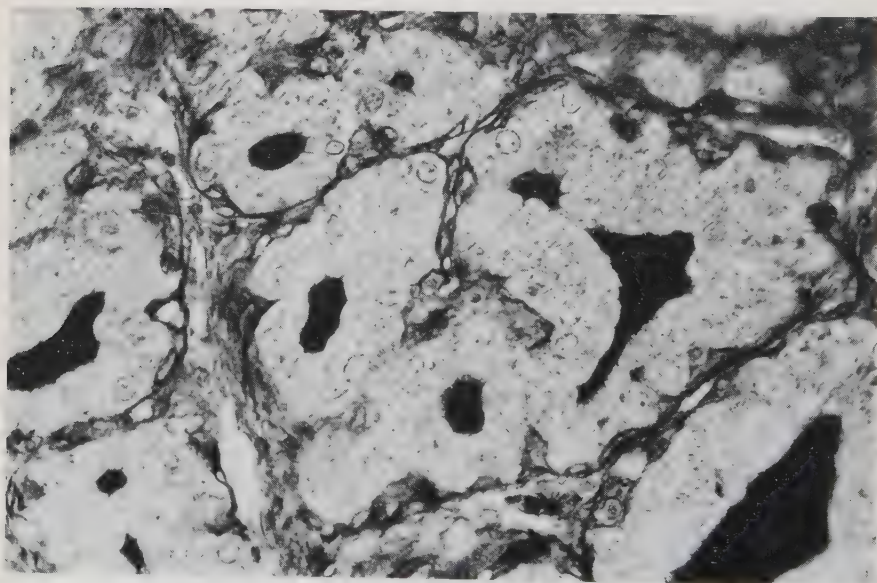


Abb. 11. -30°C über etwa 2 Stunden. (Gruppe 2, Tier a). Keine granula-tragenden Zellen (0,2%). Hohes Epithel. Durchschnittlicher prozentualer Volumenanteil der Follikelhöhle: 8.

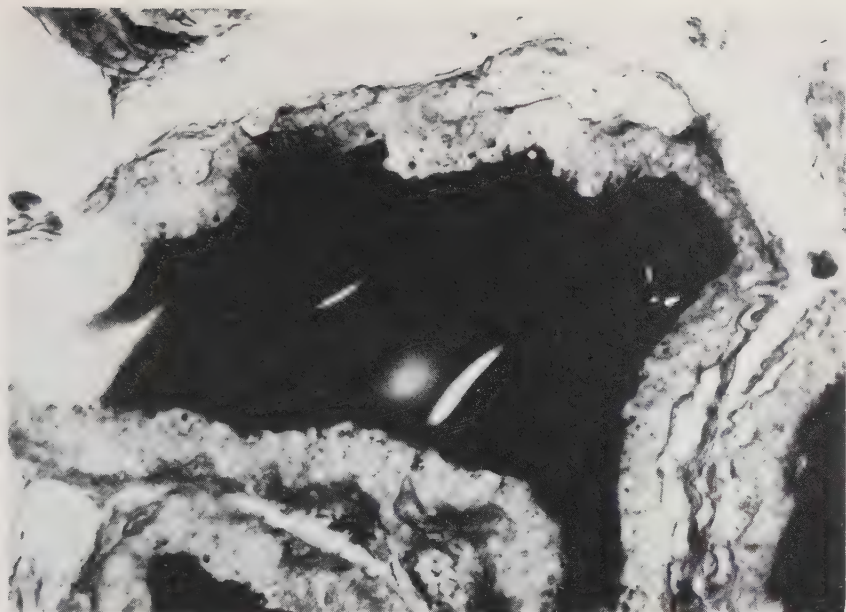


Abb. 12. 2 Stunden nach Injektion von 5 IE. TSH werden die Tiere für 2 Stunden -30°C ausgesetzt. (Gruppe 6, Tier a). Peripherer Follikel. Viele granulatragende Zellen, Prozentualer Volumenanteil der Follikelhöhle: 19.

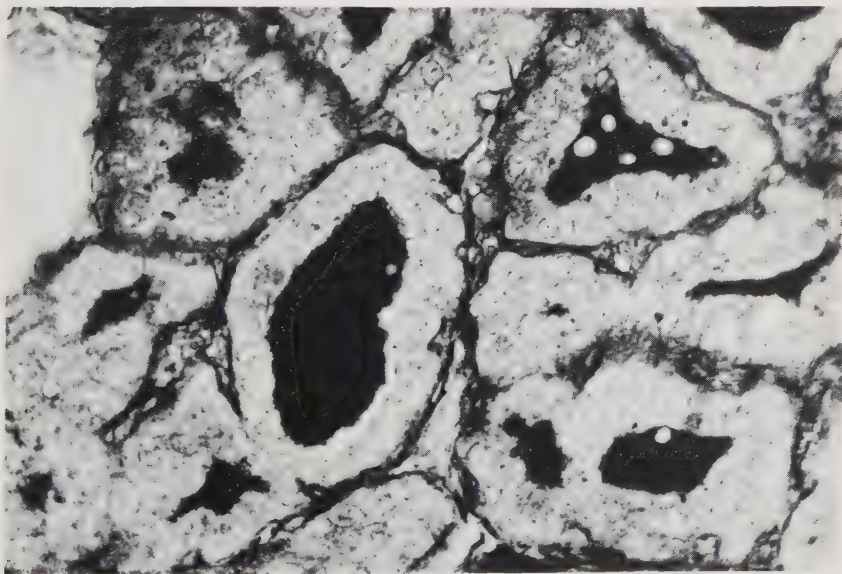


Abb. 13. Gleiches Präparat wie in Abb. 12. Zentrale Follikel. Im Vergleich zu den peripheren Follikeln finden wir hier nur wenige Zellen, die Granula tragen.

Herrn Prof. Dr. G. Müller vom Anatomischen Institut der Universität Mainz sei an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, die mannigfache Hilfe und Anregung in besonders herzlicher Weise gedankt.

Herrn Prof. Dr. Dr. S. Koller, Direktor des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation und Herrn Dr. Lange sei für die Unterstützung bei der Abfassung des statistischen Teils dieser Arbeit ebenfalls herzlich gedankt.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 1. März 1940 als Sohn des Studienrates Otto Eckhardt und seiner Ehefrau Hilde, geb. Mager, in Wiesbaden geboren. Bis 1945 lebten wir in Diez an der Lahn, wo mein Vater als Studienrat tätig war. Nach Kriegsende zogen wir nach Battenberg-Eder. Dort besuchte ich von Herbst 1946 bis Ostern 1951 die Volksschule und anschließend ein Jahr die hier gerade neugegründete Realschule. 1952 wurde ich in die Höhere Schule in Frankenberg-Eder aufgenommen, an der auch mein Vater als Studienrat angestellt war.

1954 zogen wir nach Wiesbaden. Am Gutenberg-Realgymnasium legte ich Ostern 1960 die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte ich zunächst ein Semester Schulmusik am Staatlichen Hochschulinstitut in Mainz. Im Wintersemester 1960/1961 wechselte ich jedoch zur Medizin. Mein ganzes Studium über war ich - mit Ausnahme des 2. klinischen Semesters, welches ich in Innsbruck belegte - an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz immatrikuliert. Hier legte ich 1961 mein Vorphysikum, 1963 das Physikum und im Sommersemester 1966 mein medizinisches Staatsexamen ab. Seit Oktober 1966 bin ich als Medizinalassistent am Anatomischen Institut der Universität Mainz tätig.

